

다발성으로 전이된 저등급 자궁내막 간질성 육종 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과학교실, 병리학교실*, 세브란스병원 산부인과학교실[†]

조한별·김재훈·홍순원*·이현준·김민경[†]·김성훈[†]·김영태[†]·김재욱[†]

A case of low-grade endometrial stromal sarcoma with multiple metastasis

Han Byoul Cho, M.D., Jae Hoon Kim, M.D., Soon Won Hong, M.D.*, Hyun Joon Lee, M.D.,
Min Kyoung Kim, M.D.[†], Sung Hoon Kim, M.D.[†], Young Tae Kim, M.D.[†], Jae Wook Kim, M.D.[†]

Department of Obstetrics and Gynecology, *Pathology, Yong Dong Severance Hospital,

[†]Department of Obstetrics and Gynecology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Uterine sarcomas are rare tumors of mesodermal origin and constitute 2-6% of uterine malignancies. They are classified into leiomyosarcoma (LMS), malignant mixed mullerian tumors (MMMTs), and endometrial stromal sarcoma (ESS) by histologic types. Endometrial stromal sarcomas account for about 7-15% of uterine sarcomas, about 0.2% of female genital tract malignancies.

Endometrial stromal sarcomas are divided into endometrial stromal nodule, low-grade endometrial stromal sarcoma, and high-grade endometrial stromal sarcoma on the basis of mitotic activity and vascular invasion.

Clinical outcome of low-grade endometrial sarcoma is better than that of high-grade endometrial stromal sarcoma and has a propensity for slow metastasis.

We have experienced a case of low-grade endometrial stromal sarcoma with multiple metastasis in a 41-year-old woman and was treated by surgical resection and combination chemotherapy, which is presented with a review of brief literature.

Key Words: Low-grade endometrial stromal sarcoma (ESS), Multiple metastasis

서론

자궁 육종은 중배엽에서 기원하며 자궁 내막암에 비해 발생 빈도가 낮은 종양으로 전체 자궁 악성 종양의 2-6%를 차지한다.¹ 조직학적 아형으로 자궁 평활 근육종, 악성 혼합 밀러씨 종양, 자궁내막 간질성육종 등이 있으며,² 자궁 육종의 95%가 이들 세 가지 아형에 속한다. 이 중 자궁내막 간질성육종은 자궁 육종의 7-15%를,^{3,4} 전체 여성 생식기 악성 종양의 약 0.2%를 차지한

다.⁵

자궁내막 간질성 종양은 정상 자궁 내막 간질 세포들과 비슷한 세포들로 이루어져 있으며, 세포 분열 중인 세포의 수, 혈관 침윤 여부, 예후의 차이에 따라 자궁내막 간질 결절, 저등급 자궁내막 간질성육종 그리고 고등급 자궁내막 간질성육종의 세 가지 형으로 구분된다.^{6,7}

저등급 자궁내막 간질성육종은 임상적으로는 상대적으로 양호한 예후를 보이며 조직학적으로 10 고배율 시야 당 10개 미만의 핵 분열상 소견을 보이는 것에 의해 고등급 자궁내막 간질성육종과 구별된다.

저자들은 41세 여성에서 다발성으로 전이된 저등급 자궁내막 간질성육종 1예를 경험하였기에 간단한 문헌

접수일: 2006. 4. 28.

교신저자: 김재훈

E-mail: jaehoonkim@yumc.yonsei.ac.kr

고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 41세 기혼

주 소 : 하복부 종괴

산과력 : 임신력 없음.

월경력 : 초경은 13세 때이며 월경은 27일 주기로 규칙적이었음.

기왕력 : 1999년 자궁 근종으로 개복하여 근종 절제술 시행 받았음.

가족력 : 부모가 고혈압

현병력 : 본원 내원 4주전부터 하복부에 촉진되는 종괴가 있어 외부 병원 산부인과를 방문하여 시행한 초음파 검사 상 자궁 근종, 좌측 난소 낭종 진단 받고 2004년 11월 30일 본원 외래 진료 후 입원하였다.

이학적 소견 : 신장은 160 cm, 체중은 52 kg이었으며 활력 징후는 정상 범위였고 전신 상태 및 영양 상태는 양호하였다. 복부 진찰 상 압통 및 반발통은 없었고 골반 내진 검사 상 자궁은 임신 16주 크기로 커져 있었고 좌측 자궁 부속기에 약 $7.0 \times 6.5 \text{ cm}^2$ 크기의 종물이 촉진되었다.

검사 소견 : 수술 전 전혈구 계산치 (CBC), 신기능 검사, 간기능 검사, 요화학 검사, 흉부 X-선 검사 및 심전도 검사 모두 정상이었다. 종양 표지자 검사 상 CA125는 17.6 U/mL로 정상이었으며 외부 병원에서 시행한 자궁 경부 세포진 검사도 정상이었다.

질식 초음파 소견 : 자궁은 전면에 다양한 크기의 균일하지 않은 에코를 가진 다수의 종괴들이 관찰되었고 좌측 난소에 직경 $7.0 \times 6.5 \text{ cm}^2$ 의 균일한 음영의 낭종 1개가 관찰되어 자궁 평활 근종 및 좌측 난소 자궁내막종으로 추정 진단이 내려졌다 (Fig. 1).

수술 소견 : 2004년 12월 1일 전자궁 적출술 및 좌측 난소 난관 절제술 그리고 우측 난소 낭종 절제술을 시행하였다. 자궁은 임신 16주 크기로 커져 있었고 직경 $9.5 \times 7.0 \text{ cm}^2$ 의 낭종 1개가 좌측 난소에서, 직경 $2.0 \times 2.5 \text{ cm}^2$ 의 낭종 2개가 우측 난소에서 관찰되었다. 복수는

없었으며 우측 난소 낭종의 동결 절편 검사에서는 과립세포종 소견을 보였으나, 최종 현미경 소견상 저등급 자궁내막 간질성육종의 소견을 보였다.

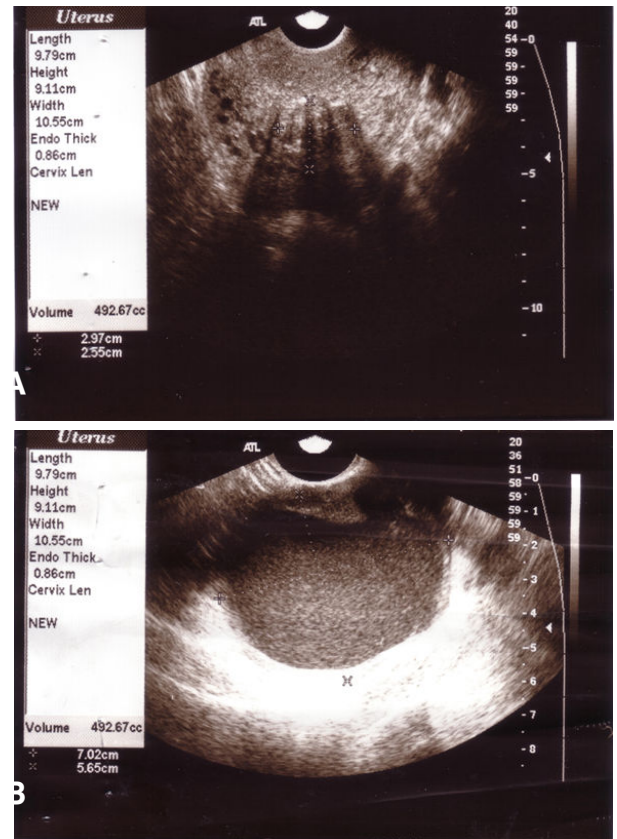


Fig. 1. Transvaginal ultrasonography findings. There were variable sized heteroechogenic masses on the anterior wall of uterus, impressed as leiomyomas (A) and a hypoechogenic cystic mass in left ovary, measuring about $7.0 \times 5.7 \text{ cm}^2$ in size, impressed as endometriotic cyst (B).

병리 조직학적 소견 : 자궁의 크기는 $15 \times 9.0 \times 9.0 \text{ cm}^3$ 이었으며 외부 표면은 매끄러웠고 둥근 모양의 결절성 융기들을 다수 보였다. 자궁 내막은 약간 두꺼워져 있었고 근층은 최장 두께가 6.0 cm이었으며 다수의 다양한 크기의 둥글거나 소엽상의 결절들이 근층내에서 관찰되었다. 결절들은 분홍빛이 도는 황색이었고 부드럽거나 고무 정도의 단단함을 지녔으며 그들 중 다수가 회색빛이 도는 황색의 괴사 소견을 보였다. 그 외 다수의 흰색 타원형 모양의 종괴들이 근층내에서 발견되었

고 종괴의 단단함은 고무 정도였고 현미경 소견상 저등급 자궁내막 간질성육종의 소견을 보였다. 또한 좌측 난소의 크기는 $7.0 \times 9.5 \text{ cm}^2$ 이었으며 고형 부분이 있는 황갈색 점액성 물질로 차 있는 낭성 종괴가 발견되었다. 고형 부분에서는 소엽상의 황갈색의 부드러운 결절들이 관찰되었으며 현미경 소견상 저등급 자궁내막 간질성육종의 소견을 보였다 (Fig. 2). 난소에 자궁내막증이 있었던 흔적이 관찰되어 자궁내막 간질성육종이 난소에서 기원했을 가능성도 생각해 볼 수 있으나, 기원이 자궁인지 난소인지 정확히 알기는 어려웠다.

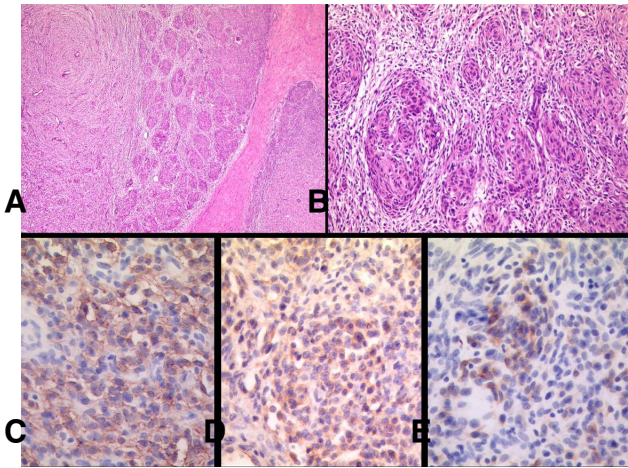


Fig. 2. Histopathology of low grade endometrial stromal sarcoma. (A) The myometrium, ovary and omentum is infiltrated by basophilic tumor islands (H&E $\times 40$). (B) Relatively bland spindle tumor cells are whirling around the vasculatures (H&E $\times 200$). There is diffuse and strong immunoreactivity for CD10 (C) and inhibin (D) and focal and minimal for cytokeratin (E).

수술 후 경과 : 수술 후 병리 조직학적 검사 상 저등급 자궁내막 간질성육종 소견 보여 기초검사를 시행하였다. 방광경, 대장경, 상부 위장관 내시경 소견 상 특이 소견 보이지 않았으나, 수술 1주 후에 시행한 컴퓨터 단층 촬영에서는 좌측 장골 허리근 앞쪽으로 약 2.7 cm 크기의 고형 및 낭성 종괴가 관찰되어 (Fig. 3), 재수술 시행하기로 결정하였다.



Fig. 3. Abdomino-pelvic CT scan showing about 2.7 cm sized solid and cystic mass at anterior aspect of left ileopsoas muscle.

재수술 소견 : 2004년 12월 15일 병기 결정을 위한 개복술을 시행하여 우측 난소 난관 절제술, 양측 골반 임파선 광청술, 대망 절제술, 충수 돌기 절제술 및 후복막하 종괴 절제술을 시행하였다. 우측 자궁 부속기와 소장 및 복막과의 유착이 있었고 좌측 장골 허리근 앞쪽으로 복막 뒤 공간에서 약 2.5 cm 크기의 고형 종괴가 관찰되었다. 복수는 없었으며 복막 세척에서도 악성 세포는 관찰되지 않았다.

병리 조직학적 소견 : 우측 난소의 크기는 $5.0 \times 4.0 \times 3.3 \text{ cm}^3$ 이었으며 얼룩덜룩한 낭성 외관을 보였고 고형 부분 및 혈액을 포함한 여러 개의 소낭으로 구성된 낭종이 관찰되었다. 우측 부속기는 $5.5 \times 1.3 \text{ cm}^2$ 의 크기로 현미경 소견상 저등급 자궁내막 간질성육종의 소견을 보였다. 후복막하 종괴는 크기가 $2.3 \times 1.5 \text{ cm}^2$ 이었으며 황색빛이 도는 분홍색의 부드러운 소엽상의 고형 종괴로 현미경 소견상 저등급 자궁내막 간질성육종의 소견을 보였다.

재수술 후 경과 : 환자는 병기결정을 위한 개복술 후 저등급 자궁내막 간질성육종 3기로 진단 받고 Paclitaxel+Carboplatin+Gemcitabine 복합 화학요법 6차까지 시행하고 방사선 요법을 추가로 병행하여 시행하기로 하였으나 1차 화학요법후 장폐색증 소견 보이고 전신상태 좋지 않아 Docetaxel+Carboplatin으로 복합 화학요법 6차까지 시행하였고 방사선 치료는 시행하지

않았다. 현재 재발없이 13개월간 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

자궁 육종은 자궁의 중배엽 조직인 간엽 조직 또는 결합 조직에서 발생하는 비교적 드문 악성 질환으로 자궁에서 발생하는 악성 종양의 2-6%에 불과하다. 자궁 육종의 대부분은 자궁 근층에서 발생하는 평활근 육종이며 자궁내막의 선 (gland)이나 간질에서 기원하는 자궁내막 간질성육종은 비율이 낮아 전체 자궁 악성 종양의 약 0.2%를 차지한다.^{1,8}

자궁내막 간질성 종양은 Norris와 Taylor가 임상적 및 조직병리학적 특성에 따라 3개의 군으로 분류하였는데 자궁내막 간질성 결절 (endometrial stromal nodule, ESN), 내림프간질성 myosis (endolymphatic stromal myosis, ESM) 또는 저등급 자궁내막 간질성 육종 (low-grade endometrial stromal sarcoma) 그리고 고등급 자궁내막 간질성육종 (high-grade endometrial stromal sarcoma)이며,⁶ 최근에는 악성 경향, 세포학적 비정형성, 그리고 현미경 10 고배율 시야 당 핵 분열상에 따라 자궁내막 간질성 결절과 저등급 및 고등급 자궁내막 간질성육종으로 분류하는 AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 분류법 (Zaloudek 등, 1981)이 주로 사용되고 있다.

자궁내막 간질성 결절은 비침윤성이며 고립된 병변으로 자궁에 국한되며 림프관이나 혈관침범은 없고 현미경 10 고배율 시야 당 핵 분열상이 3개 미만이다. 저등급 자궁내막 간질성육종은 현미경 10 고배율 시야 당 핵 분열상이 10개 미만인 침윤성 종양으로 보통 큰 혈관 내로 자라나며 전이가 일어날 수 있으나 대부분 진행이 느리고 드물게 재발이 일어난다. 고등급 자궁내막 간질성육종은 10 고배율 시야 당 핵 분열상이 10개 이상으로 자궁 근육층 내로 침윤이 빈번하고 타 장기로의 전이를 수반하여 예후가 극히 불량하다.⁶

자궁내막 간질성육종의 육안적 소견은 자궁이 황색 또는 오렌지색을 띠며 출혈 및 낭종 형성이 흔하고 과사

가 일어나기도 한다. 종양의 크기는 1.5 cm에서 15 cm 정도이며 평균 크기는 5.5 cm이고 크기가 클수록 재발률이 증가한다고 보고하였다.⁶

자궁내막 간질성육종의 발생 연령 분포는 10대에서 70대 사이의 전연령층에서 보고되고 있으나, 고등급 자궁내막 간질성육종은 보통 40, 50대의 폐경 이후의 연령에서 발생하고, 저등급 자궁내막 간질성육종은 폐경 전에 주로 발생한다.^{9,10}

주 증상은 불규칙한 자궁 출혈이며 빈혈, 전신 쇠약, 복부동통, 골반통 등이 있으며 때로는 아무 증상이 없을 수도 있다. 내진 상 복강 내 종괴 및 자궁 비대가 촉진되기도 하며 진행된 경우에는 자궁이 다른 골반 내 구조물 또는 골반 벽에 고정될 수도 있다.¹¹ 주전이 장소는 광인대, 자궁 부속기, 주인대, 질, 방광 등이며 간, 폐, 골격, 뇌 등으로 원격전이 될 수 있다.^{12,13}

진단은 질병 자체가 희귀하고 특이적인 증상과 증후가 없어 수술 전 진단은 매우 힘들며, 수술 전 자궁내막 생검으로 약 70-83% 정도 진단할 수 있다는 보고도 있다. 그러나 자궁내막 간질성 결절과 저등급 자궁내막 간질성육종과의 감별인 침윤성 여부는 알 수 없어 수술 후 적출된 장기의 병리 조직학적 검사로 확진되는 것이 일반적이다.^{10,14} 본 예에서도 수술 후 병리 조직학적 검사로 진단되었다.

자궁 육종에 관한 공식적인 임상병기는 없으나 대개 자궁내막암의 FIGO 임상병기를 이용하여 종양이 자궁 내에 국한된 경우를 1기, 자궁 경부까지 침범한 경우를 2기, 골반까지 침범한 경우를 3기, 골반을 넘어서 방광, 직장, 복부 혹은 원격 전이가 있는 경우를 4기로 분류한다.¹⁰

치료는 외과적 수술, 호르몬요법, 화학요법, 방사선요법 등이 있으며, 병변의 범위에 관계없이 적극적 치료를 요하며 외과적 수술 시에는 전자궁 적출술 및 양측 난소 난관 절제술을 시행하는 것을 원칙으로 한다. 그 이유는 에스트로겐이 종양 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있기 때문에 난소를 제거함으로써 에스트로겐의 자극에 의한 종양세포의 성장을 차단할 수 있고 재발 시 간이 지연될 뿐만 아니라 재발률 및 전이를 감소시킬 수

있기 때문이다.

진행된 병기이거나 재발한 환자에게는 보조적 요법이 필요한데 보조적 요법으로는 방사선 요법, 화학 요법, 호르몬 요법이 있으며 재발율이나 생존율에 관해서는 아직 논란의 여지가 있다.

방사선 요법은 종양의 재발이나 외과적으로 완전한 제거가 불가능한 경우에 도움이 될 수 있다는 보고도 있다.¹⁵ 화학요법의 효과는 명백히 밝혀지지 않았으나 VAC (vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide) 등의 복합 화학요법을 사용할 수 있겠으며, 연조직 육종 (soft tissue sarcoma)에 좋은 반응을 보인 Paclitaxel과 Carboplatin의 복합 화학요법이 자궁내막 간질성육종에도 좋은 반응을 보인다는 보고도 있다.¹⁶ 호르몬 치료로는 megestrol acetate, medroxyprogesterone acetate 등 황체호르몬 제제가 많이 사용된다. 주로 재발된 경우나 진행된 경우에 사용되며, 많은 연구들에서 대부분의 저등급 자궁내막 간질성육종과 일부 고등급 자궁내막 간질성육종에 progesterone 수용체가 존재함이 증명되었다.^{10,17} 또한 수술에 부적합한 저등급 자궁내막 간질성육종의 경우 Leuprolide acetate (gonadotropin-releasing hormone agonist)와 progesterone 병합요법으로 현저한 종양의 감소를 일으켰다는 보고가 있었으며,¹⁸ letrozole (aromatase inhibitor)을 매일 2.5 mg씩 경구투여 하면 estrogen 수용체가 있는 저등급 자궁내막 간질성육종에서 효과적이었다는 발표도 있었으나,¹⁹ 이에 대한 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

예후를 결정하는 인자로는 종양의 크기, 유사분열 수, 병기, 조직학적 분화정도, 폐경상태, 연령, 종양에 의한 수술 변연부의 침범 등을 들 수 있다. 종양의 분화 정도가 저등급 자궁내막 간질성육종에 대한 임상적 경과의 강력한 예측인자이며, 진행병변, DNA 이수배수체 그리고 high S phase fraction (SPF)이 나쁜 예후와 연관된다는 보고가 있다.²⁰ 저등급 자궁내막 간질성육종의 특징은 증상이 없이 조용히 자라 늦게 재발한다는 것이며, 5년 생존률은 80-100%에 이르지만, 약 37-60%의 환자에서 긴 시간이 지난 후 재발하며, 15-25%가 이 질병

으로 죽는다.^{6,10}

본 저자들은 41세 여성에서 난소 및 후복막하 공간으로 전이된 저등급 자궁내막 간질성육종을 외과적 절제술 후 복합 화학요법을 시행한 1예를 경험하여 간단한 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. J Natl Cancer Inst 1986; 76: 399-402.
2. Czesnin K, Wronkowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. Gynecol Oncol 1978; 6: 309-15.
3. Lanson B, Silfversward C, Nilsson B, Pettersson F. Endometrial stromal sarcoma of the uterus. A clinical and histopathological study. The Radiumhemmet series. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 35: 239-49.
4. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W, et al. Treatment of uterine sarcomas. Cancer 1990; 66: 35-9.
5. Koss LG, Spiro RH, Brunschwig A. Endometrial sarcoma. Surg Gynecol Obstet 1965; 121: 531-7.
6. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. Cancer 1966; 19: 755-66.
7. Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. Adv Anat Pathol 2000; 7: 257-81.
8. Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Uterine sarcoma. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; 441-6.
9. 김정환, 김동규, 김종화, 박희진, 안영선. 저등급 자궁내막 간질성육종 2예. 대한산부회지 2002; 45: 2048-52.
10. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L, Webster K, Blumenson L, Suh O. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. Obstet Gynecol 1984; 64: 173-8.
11. Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma Cancer 1982; 50: 2170-82.
12. Hart WR, Yoonessi M. Endometrial stromatosis of the uterus. Obstet Gynecol 1977; 49: 393-403.
13. Stearns HC. A study of stromal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1958; 75: 663-71.
14. Taina E, Maenpaa J, Erkkola R, Ikkala J, Soderstrom O, Viitanen A. Endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol 1989; 32: 156-62.
15. Hajo DW, Tomas HK, Herwig K, Richard P. Radiation therapy in the treatment of endometrial stromal sarcoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001; 49: 739-48.
16. Szlosarek PW, Lofts FJ, Pettengell R, Carter P, Young M, Harmer C. Effective treatment of a patient with a high-grade endometrial stromal sarcoma with an accelerated regimen of carboplatin and paclitaxel. Anti-Cancer Drugs 2000; 11: 275-8.
17. 김지훈, 임채춘, 남궁성은. 저등급 자궁내막 간질성육종의 치료.

- 대한산부회지 2002; 45: 2289-94.
18. Mesia AF, Demopoulos RI. Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1140-1.
19. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, Xia J, Aghajanian C. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. Gynecol Oncol 2001; 82: 384-8.
20. Blom R, Malmstrom H, Guerrieri C. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 17 cases. Int J Gynecol Cancer 1999; 9: 98-104.

= 국문초록 =

자궁 육종은 자궁의 중배엽에서 발생하는 드문 질환으로 자궁에서 발생하는 악성 종양의 2-6%에 불과하며 조직학적 아형으로 자궁 평활 근육종, 악성 혼합 밀러씨 종양, 자궁내막 간질성육종 등이 있다. 자궁내막 간질성육종은 자궁 육종의 7-15%를, 전체 여성 생식기 악성 종양의 약 0.2%를 차지하며, 핵분열상, 혈관침범여부에 따라 자궁내막 간질성 결절, 저등급 자궁내막 간질성육종 그리고 고등급 자궁내막 간질성육종의 세 가지 아형으로 구분된다.

저등급 자궁내막 간질성육종은 고등급 자궁내막 간질성육종에 비해 임상적으로 좀 더 완만한 경과를 보이며 전이가 일어날 수 있으나 대부분 진행이 느리다.

본 저자들은 41세 여성에서 난소 및 후복막하 공간으로 전이된 저등급 자궁내막 간질성육종을 외과적 절제술 후 복합 항암 화학요법으로 보존적 치료를 시행한 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심단어: 저등급 자궁내막 간질성육종, 다발성 전이
